

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 199 39 516.0
Anmeldetag: 20. August 1999
Anmelder/Inhaber: BÖEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim/DE
Bezeichnung: Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung
und ihre Verwendung als Arzneimittel
IPC: C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Anmeldung.

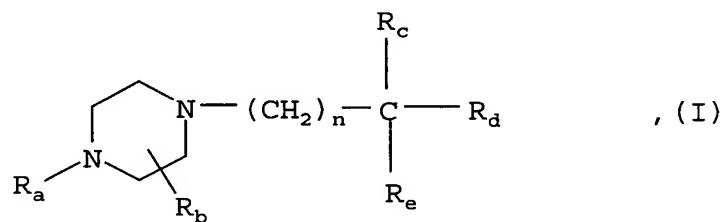
München, den 08. Juni 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Wele".

Wehner

Substituierte Piperazinderivate, ihre Herstellung und ihre
Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



deren Isomere, deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Die Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I stellen wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglyzerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R_a eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder

teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-gruppe und

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

R₁ und R₂ zusammem eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Heteroarylgruppe,

eine monocyclische Heteroaryl- oder Phenylgruppe, die jeweils durch eine Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe substituiert sind, wobei die vorstehend erwähnten Phenylteile jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und die vorstehend erwähnten Phenylteile und Heteroarylgruppen jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte sein können,

R_b ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R_c ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₁₀-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe, in denen jeweils die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, durch eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylaminogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe,

R_d eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, durch eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-

carbonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylaminogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, und

R_e eine Carboxygruppe, eine C_{1-6} -Alkoxycarbonyl- oder C_{3-7} -Cycloalkoxycarbonylgruppe, wobei das mit dem Sauerstoffatom verknüpfte Kohlenstoffatom der Alkoxycarbonylgruppe ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom ist und wobei der Alkyl- oder Cycloalkylteil beider Gruppen jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl- C_{1-3} -alkoxycarbonyl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkoxycarbonylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen 6-gliedrige Heteroarylgruppen, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und 5-gliedrige Heteroarylgruppen darstellen, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_e wie eingangs erwähnt definiert ist,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R_a eine Phenylgruppe, die durch die Reste R_1 und R_2 substituiert ist, wobei

R_1 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkyloxycarbonyl-, Nitro-, Amino-, Acetamino- oder Methansulfonylaminogruppe und

R_2 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe oder

R_1 und R_2 zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridylgruppe oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom,

R_c eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenylgruppe und

R_d eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_e wie eingangs erwähnt definiert ist,

n die Zahl 3 oder 4,

R_a eine Phenylgruppe, die durch die Reste R_1 und R_2 substituiert ist, wobei

R_1 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Benzyloxygruppe und

R_2 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom,

R_c eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_d eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

Als besonders wertvolle Verbindungen seien beispielsweise folgende erwähnt:

(a) 2-Ethyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester,

(b) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester und

(c) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester,

deren Isomere und deren Salze.

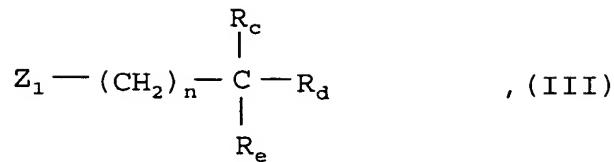
Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_a und R_b wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



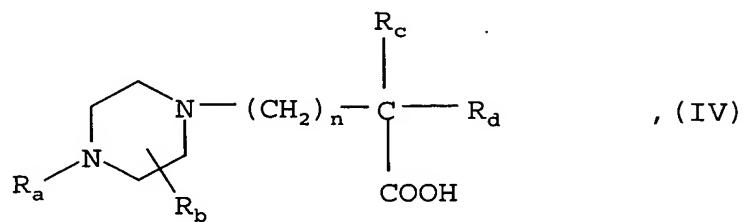
in der

n und R_c bis R_e wie eingangs erwähnt definiert sind und Z_1 eine nukleofuge Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Toluol, Aceton/-Wasser, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natrimumhydrid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat oder N-Ethyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 60°C, durchgeführt.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_e mit Ausnahme der Carboxygruppe die für R_e eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist:

Veresterung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n und R_a bis R_d wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel



in der

R_e' eine C₁₋₆-Alkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkoxygruppe, in denen der Alkyl- oder Cycloalkylteil jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl-C₁₋₃-alkoxy- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkoxygruppe, wobei der Heteroarylteil wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeutet, oder zur Herstellung eines tert. Butylesters auch 2,2-Dimethyl-ethen in Gegenwart einer Säure.

Die Umsetzung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß des eingesetzten Alkohols der allgemeinen Formel V als Lösungsmittel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benztriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benztriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyri-

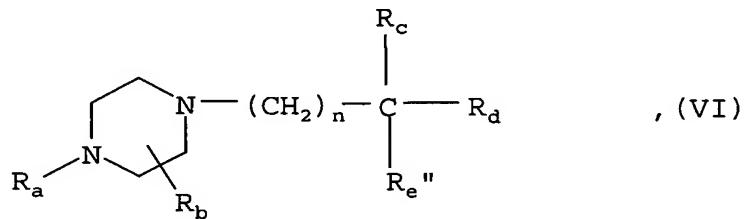
din, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die Umsetzung einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung der allgemeinen Formel IV wie deren Ester, Imidazolide oder Halogeniden mit einem Alkohol der allgemeinen Formel V wird vorzugsweise in einem entsprechenden Alkohol als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines weiteren Lösungsmittels wie Methylchlorid oder Ether und vorzugsweise in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die tert. Butylesterbildung mit 2,2-Dimethyl-ethen wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Diethylether, Dioxan, Methylchlorid oder tert. Butanol in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, Salzsäure oder Borfluorid-diethyletherat bei Temperaturen zwischen -20 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_e eine Carboxygruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n und R_a bis R_d wie eingangs erwähnt definiert sind und $R_e"$ eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellt, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_e eine Carboxygruppe darstellt.

Als eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe kommt beispielsweise eine durch einen Schutzrest geschützte Carboxylgruppe wie deren funktionelle Derivate, z. B. deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thioester, Trimethylsilylester, Orthoester oder Iminoester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden,

deren Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, welche zweckmäßigerweise mittels Behandlung mit einer Säure oder Thermolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, und

deren Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, welche zweckmäßigerweise mittels Hydrogenolyse in eine Carboxylgruppe übergeführt werden, in Betracht.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure, Trifluoressigsäure oder deren Gemischen oder in Gegenwart einer Base wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Wasser/Ethanol, Wasser/Isopropanol, Methanol, Ethanol, Wasser/Tetrahydrofuran oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Bedeutet $R_e"$ in einer Verbindung der Formel VI beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann diese auch durch Be-

handlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure, Ameisensäure, p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan vorzugsweise bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, oder auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfosäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 und 120°C, abgespalten werden.

Bedeutet R_e " in einer Verbindung der Formel VI beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann diese auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureethylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe wird zweckmäßig hydrolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethyl-

formamid oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 1 bis 5 bar, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure oder Salzsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid, Natriumsulfid, Natriumhydrogensulfit oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, tert.Butyl-dimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Trityl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Sodiumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C. - Die Abspaltung einer Silylgruppe kann jedoch auch mittels Tetrabutylammoniumfluorid wie vorstehend beschrieben erfolgen.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomeren, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemi-

scher Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrewnung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierte Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)-oder (-)-Menthoxycarbonyl in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Gruppe wie eine Carboxygruppe

enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis VI sind literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren bzw. werden in den Beispielen beschrieben. So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel III durch Veresterung einer entsprechenden disubstituierten Carbonsäure und anschließende Umsetzung mit einem α, ω -Dihydrogelalkan in Gegenwart einer starken Base wie Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Natriumhydrid.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Diese stellen insbesondere wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) dar und eignen sich daher zur Senkung der Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

Beispielsweise wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

Inhibitoren von MTP wurden durch einen kommerziell erhältlichen MTP-Aktivitäts-Kit identifiziert (WAK-Chemie Medical GmbH, Sulzbacherstrasse 15-21, D-65812 Bad Soden, Germany). Dieser Testkit enthält Donor- und Akzeptorpartikel. Die Donorpartikel enthalten Fluoreszenz-markierte Triglyceride in einer Konzentration, die so hoch ist, daß eine Eigenlöschung der

Fluoreszenz erfolgt. Bei Inkubation der Donor- und Akzeptorpartikel mit einer MTP-Quelle wurden Fluoreszenz-markierte Triglyzeride von den Donor- zu den Akzeptorpartikeln übertragen. Dies führte zu einem Anstieg der Fluoreszenz in der Probe. Solubilisierte Lebermikrosomen aus verschiedenen Spezies (z.B. Ratte) konnten als MTP-Quelle benutzt werden. Inhibitoren von MTP wurden als diejenigen Substanzen identifiziert, welche den Transfer von Fluoreszenz-markierten Triglyzeriden im Vergleich zu einem Kontrollansatz ohne Inhibitor erniedrigten.

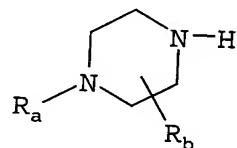
Auf Grund der vorstehend erwähnten biologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze insbesondere zur Senkung der Plasmakonzentration von atherogenen Apolipoprotein B (apoB)-haltigen Lipoproteinen wie Chylomikronen und/oder Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) sowie deren Überreste wie Lipoproteine niedriger Dichte (LDL) und/oder Lipoprotein(a) (Lp(a)), zur Behandlung von Hyperlipidämien, zur Vorbeugung und Behandlung der Atherosklerose und ihrer klinischen Folgen, und zur Vorbeugung und Behandlung verwandter Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Adipositas und Pankreatitis, wobei die orale Applikation bevorzugt ist.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Tagesdosis liegt beim Erwachsenen zwischen 0,5 und 500 mg, zweckmäßigerweise zwischen 1 und 350 mg, vorzugsweise jedoch zwischen 5 und 200 mg.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie anderen Lipidsenker, beispielsweise mit

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, Cholesterolbiosynthese-Inhibitoren wie Squalensynthase-Inhibitoren und Squalenzyklase-Inhibitoren, Gallensäure-bindende Harze, Fibrate, Cholesterol-Resorptions-Inhibitoren, Niacin, Probucol, CETP Inhibitoren und ACAT Inhibitoren zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Zwischenprodukte der allgemeinen Formel

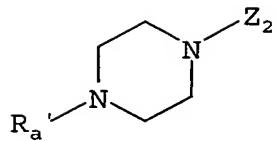


, (VII)

in der

R_a und R_b wie eingangs erwähnt definiert sind, und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII erhält man nach literaturbekannten Verfahren, beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



, (VIII)

in der Z_2 eine Schutzgruppe für eine Aminogruppe, beispielsweise die tert.-Butoxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe, darstellt und R_a' beispielsweise eine durch ein Brom- oder Jodatom substituierte Phenyl- oder monocyklische Heteroarylgruppe bedeutet, mit einer beispielsweise trifluormethylsubstituierten monocyklischen Aryl- oder Heteroarylgruppe, die zusätzlich durch einen Borsäurerest substituiert ist, in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Palladiumacetat, einer Base wie Kalium tert.-butylat und eines Phasentransferkatalysators wie Tetrabutylammoniumjodid in einem Lösungsmittel wie beispielsweise Wasser, DMF, Toluol oder deren Mischungen bei Temperaturen zwischen 20 und 130°C. Die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt nach literaturbekannten Verfahren und führt zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VII.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

2-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbon-säuremethylester

a. 2-Phenylpropionsäuremethylester

50 g (0,3 Mol) 2-Phenylpropionsäure werden in 375 ml methanolischer Salzsäure gelöst und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 51 g (94,8% der Theorie).

b. 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 32,8 ml (0,234 Mol) Diisopropylamin in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei -30°C 15 g n-Butyllithium (0,234 Mol) als 2,5-molare Lösung in Hexan zugetropft und zehn Minuten bei -10°C gerührt. Bei -76°C werden 38,4 g (0,234 Mol) 2-Phenylpropionsäuremethylester zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 26,3 ml (0,257 Mol) 1,3-Dibrompropan zugesetzt, nach beendeter Zugabe das Kühlbad entfernt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 1,2 l Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 42,7 g (64 % der Theorie),

Siedepunkt: 113-118 $^{\circ}\text{C}$ bei 0,2 mmbar

c. 2-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbon-säuremethylester

Eine Lösung von 1 g (0,006 Mol) 1-Phenylpiperazin, 1,71 g (0,006 Mol) 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester und 0,836 ml (0,006 Mol) Triethylamin in 40 ml Methanol wird 42 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeengt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol = 40:1).

Ausbeute: 0,66 g (29,2 % der Theorie),

$C_{23}H_{30}N_2O_2$ (M = 366,50)

Ber.: Molpeak $(M)^+ = 366$

Gef.: Molpeak $(M)^+ = 366$

Beispiel 2

2-Methyl-2-phenyl-5-(4-pyridin-2-yl-piperazin-1-yl)-pentancarbon-säuremethylester

Eine Suspension von 0,185 g (0,001 Mol) 1-Pyridin-2-yl-piperazin, 0,324 g (0,001 Mol) 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester, 0,1 ml Wasser und 0,2 g (0,001 Mol) Kaliumcarbonat in 20 ml Acetonitril wird 6 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Ethanol = 20:1).

Ausbeute: 0,21 g (52,3 % der Theorie),

$C_{22}H_{29}N_3O_2$ (M = 367,49)

Ber.: Molpeak $(M)^+ = 367$

Gef.: Molpeak $(M)^+ = 367$

Beispiel 3

2-Methyl-2-phenyl-5-(4-pyrazin-2-yl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Pyrazin-2-yl-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,1 g (23,9 % der Theorie),

$C_{21}H_{28}N_4O_2$ ($M = 368,48$)

Ber.: Molpeak $(M)^+ = 368$

Gef.: Molpeak $(M)^+ = 368$

Beispiel 4

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,2 g (28,4 % der Theorie),

$C_{23}H_{29}ClN_2O_2$ ($M = 400,95$)

Ber.: Molpeak $(M)^+ = 400/402$

Gef.: Molpeak $(M)^+ = 400/402$

Beispiel 5

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,24 g (34,1 % der Theorie),

$C_{23}H_{29}ClN_2O_2$ ($M = 400,95$)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 400/402

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 400/402

Beispiel 6

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,2 g (28,4 % der Theorie),

$C_{23}H_{29}ClN_2O_2$ ($M = 400,95$)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 400/402

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 400/402

Beispiel 7

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3,5-dichlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3,5-Dichlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,25 g (26,2 % der Theorie),

C₂₃H₂₈Cl₂N₂O₂ (M = 435,39)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 434/436/438

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 434/436/438

Beispiel 8

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-brom-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Brom-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,3 g (38,4 % der Theorie),

C₂₃H₂₉BrN₂O₂ (M = 445,40)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 444/446

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 444/446

Beispiel 9

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-brom-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Brom-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,25 g (32 % der Theorie),

$C_{23}H_{29}BrN_2O_2$ ($M = 445,40$)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 444/446

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 444/446

Beispiel 10

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Methyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,21 g (49,6 % der Theorie),

C₂₄H₃₂N₂O₂ (M = 380,53)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 380

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 380

Beispiel 11

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Methyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,2 g (30 % der Theorie),

C₂₄H₃₂N₂O₂ (M = 380,53)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 380

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 380

Beispiel 12

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-methyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Methyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,22 g (51,6 % der Theorie),

$C_{24}H_{32}N_2O_2$ ($M = 380,53$)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 380

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 380

Beispiel 13

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3,4-dimethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3,4-Dimethyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,25 g (36,1 % der Theorie),

$C_{25}H_{34}N_2O_2$ ($M = 394,56$)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 394

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 394

Beispiel 14

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-ethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Ethyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,11 g (33,2 % der Theorie),

$C_{25}H_{34}N_2O_2$ ($M = 394,56$)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 394

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 394

Beispiel 15

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,45 g (69,7 % der Theorie),

$C_{24}H_{32}N_2O_3$ ($M = 396,53$)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 396

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 396

Beispiel 16

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(3-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Methoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,65 g (79,3 % der Theorie),

$C_{24}H_{32}N_2O_3$ ($M = 396,53$)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 396

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 396

Beispiel 17

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Methoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,67 g (80,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 62-65°C

$C_{24}H_{32}N_2O_3$ (M = 396,53)

Ber.: Molpeak $(M)^+ = 396$

Gef.: Molpeak $(M)^+ = 396$

Beispiel 18

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(2-ethoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Ethoxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 1,54 g (64,5 % der Theorie),

$C_{25}H_{34}N_2O_3$ (M = 410,56)

Ber.: Molpeak $(M)^+ = 410$

Gef.: Molpeak $(M)^+ = 410$

Beispiel 19

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-benzyloxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(2-Benzylxy-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,29 g (64,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 82-83°C

$C_{30}H_{36}N_2O_3$ (M = 472,63)

Ber.: Molpeak $(M)^+ = 472$

Gef.: Molpeak $(M)^+ = 472$

Beispiel 20

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(benzo[1,3]dioxol-5-yl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,18 g (25 % der Theorie)

Beispiel 21

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Nitro-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 5,3 g (73,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 123-124°C

$C_{23}H_{29}N_3O_4$ ($M = 411,50$)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 411

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 411

Beispiel 22

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Eine Suspension von 5 g (0,012 Mol) 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-nitro-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester, 1 g Palladium (10%ig auf Kohle) in 200 ml Essigsäureethylester und 100 ml Methanol wird vier Stunden bei Raumtemperatur in einer Parr-Apperatur unter 50 psi Wasserstoffdruck gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat mit Aktivkohle versetzt. Nach Abtrennen der Aktivkohle wird das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 4,25 g (91,7 % der Theorie),

C₂₃H₃₁N₃O₂ (M = 381,52)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 381

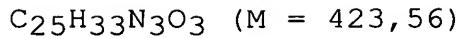
Gef.: Molpeak (M)⁺ = 381

Beispiel 23

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-acetylamino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 0,8 g (0,002 Mol) 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester in 40 ml Essigsäure werden 0,28 ml (0,003 Mol) Essigsäureanhydrid zugesetzt, bei Raumtemperatur 14 Stunden gerührt und anschließend 4 Stunden auf 70°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert.

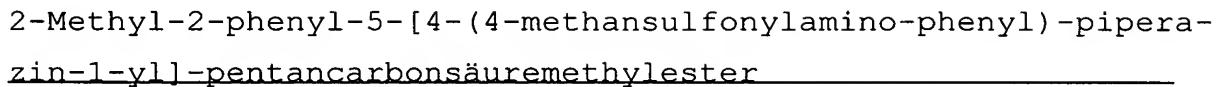
Ausbeute: 0,5 g (56,3% der Theorie),



Ber.: Molpeak $(\text{M})^+ = 423$

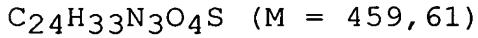
Gef.: Molpeak $(\text{M})^+ = 423$

Beispiel 24



Zu einer Lösung von 0,5 g (0,001 Mol) 2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-amino-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester in 20 ml Tetrahydrofuran und 1 ml (0,007 Mol) Triethylamin werden unter Eiskühlung 0,25 g (0,001 Mol) Methansulfinsäureanhydrid zugesetzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (Eluens: Essigsäuerethylester).

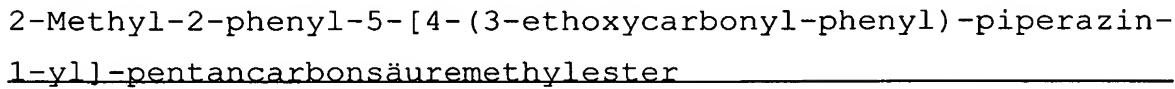
Ausbeute: 0,08 g (13,3% der Theorie),



Ber.: Molpeak $(\text{M})^+ = 459$

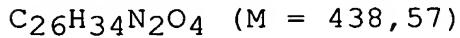
Gef.: Molpeak $(\text{M})^+ = 459$

Beispiel 25



Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(3-Ethoxycarbonyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,07 g (14,1 % der Theorie),



Ber.: Molpeak $(M+H)^+$ = 439

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$ = 439

Beispiel 26

2-Methyl-2-phenyl-5-[4-(4-methoxycarbonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,08 g (20,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 121-122°C

$C_{25}H_{32}N_2O_4$ ($M = 424,54$)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+ = 425$

Gef.: Molpeak $(M+H)^+ = 425$

Beispiel 27

5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

a. 1-Benzyl-4-biphenyl-4-yl-piperazin

Zu einer Lösung von 8,81 g (0,05 Mol) 1-Benzylpiperazin in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Argon bei 0°C 1,6 ml (0,05 Mol) n-Butyllithiumlösung in n-Hexan zugetropft und eine Stunde gerührt. Anschließend werden 9,21 g (0,05 Mol) 4-Methoxybiphenyl zugesetzt und die Reaktionsmischung 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Anschluß abgedampft, der Rückstand nacheinander mit 150 ml 2N Salzsäure und Diethylether versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wird mit Diethylether gewaschen, in 20%iger Natriumcarbonatlösung suspendiert und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Solvens entfernt und der Rückstand mit Essigsäure-ethylester und Diethylether gewaschen.

Ausbeute: 12,5 g (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 146-148°C

b. 1-Biphenyl-4-yl-piperazin

Eine Suspension von 12,45 g (0,037 Mol) 1-Benzyl-4-biphenyl-4-yl-piperazin und 4 g Palladiumhydroxid in 360 ml Methanol wird in einer Parr-Apperatur 6 Stunden bei Raumtemperatur unter einem Wasserstoffdruck von 50 psi gerührt. Der Katalysator wird abgetrennt und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 8,64 g (95,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 134-138°C

c. 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-4-yl-piperazin und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,14 g (37,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 103°C

C₂₉H₃₄N₂O₂ (M = 442,60)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 442

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 442

Beispiel 28

5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

a. 1-Biphenyl-3-yl-piperazin-dihydrochlorid

Eine Suspension von 1 g (4,29 mmol) 3-Brombiphenyl, 2,2 g (25,54 mMol) Piperazin und 2,499 g (26 mMol) Natrium-tert.butylat in 40 ml Toluol wird unter Stickstoff auf 80°C erhitzt. Im Anschluß werden 0,01 g (0,011 mMol) Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) und 0,02 g (0,032 mMol) 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl zugefügt, 7 Stunden auf 86°C erhitzt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nacheinander werden

Wasser und Essigsäureethylester zugegeben, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird mit einer etherischen Salzsäurelösung und Diisopropylether versetzt und der entstandene Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 1,05 g (78,6 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 219-221°C

$C_{16}H_{18}N_2$ ($M = 238,34$)

Ber.: Molpeak ($M+H$)⁺ = 239

Gef.: Molpeak ($M+H$)⁺ = 239

b. 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-3-yl-piperazindihydrochlorid und 5-Brom-2-methyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,18 g (63,2 % der Theorie),

$C_{29}H_{34}N_2O_2$ ($M = 442,60$)

Ber.: Molpeak ($M+H$)⁺ = 443

Gef.: Molpeak ($M+H$)⁺ = 443

Folgende Verbindungen können analog der unter Beispiel 32 beschriebenen Vorschrift hergestellt werden:

(1) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(2) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(3) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(4) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(5) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(6) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(7) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(8) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(9) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(10) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(11) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(12) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(13) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

- (14) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (15) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (16) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (17) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (18) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (19) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (20) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (21) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (22) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (23) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(24) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(25) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(26) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(27) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(28) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(29) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(30) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(31) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(32) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(33) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(34) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

- (35) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (36) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (37) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (38) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (39) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (40) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (41) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (42) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (43) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (44) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(45) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(46) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(47) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(48) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(49) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(50) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(51) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(52) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(53) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(54) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(55) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(56) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(57) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(58) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(59) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(60) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(61) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(62) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(63) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(64) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(65) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(66) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(67) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(68) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(69) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(70) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(71) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(72) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(73) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(74) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(75) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(76) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(77) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(78) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(79) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(80) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(81) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(82) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(83) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(84) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(85) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(86) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(87) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(88) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(89) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(90) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(91) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(92) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(93) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(94) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(95) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(96) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(97) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(98) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(99) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(100) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(101) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(102) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(103) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(104) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(105) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(106) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(107) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(108) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(109) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(110) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(111) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(112) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(113) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(114) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(115) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(116) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(117) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(118) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(119) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(120) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(121) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(122) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(123) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(124) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(125) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(126) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(127) 5-[4-(3-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(128) 5-[4-(3-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(129) 5-{4-[3-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(130) 5-{4-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(131) 5-{4-[3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(132) 5-[4-(4-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(133) 5-[4-(4-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(134) 5-{4-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(135) 5-{4-[4-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(136) 5-{4-[4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(137) 5-[4-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(138) 5-[4-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(139) 5-[4-(6-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(140) 5-[4-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(141) 5-[4-(2-phenyl-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(142) 5-[4-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(143) 5-[4-(5-phenyl-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(144) 5-[4-(5-phenyl-oxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(145) 5-(4-[2,2']Bipyridinyl-6-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(146) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-(4-fluorophenyl)-pentansäuremethylester

(147) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-(4-fluorophenyl)-pentansäuremethylester

Beispiel 29

2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbon-säuremethylester

a. 2-Phenylbutancarbonsäuremethylester

15 g (0,091 Mol) 2-Phenylbutancarbonsäure werden in 150 ml methanolischer Salzsäure gelöst und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Essigsäureethylester und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 14,4 g (88,8 % der Theorie),

$C_{11}H_{14}O_2$ (M = 178,23)

Ber.: Molpeak $(M+Na)^+$ = 201

Gef.: Molpeak $(M+Na)^+$ = 201

b. 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 11,35 ml (0,081 Mol) Diisopropylamin in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei -30^0C 15 g n-Butyllithium (0,081 Mol) als 2,5-molare Lösung in Hexan zugetropft und zehn Minuten bei -10^0C gerührt. Bei -76^0C werden 14,4 g (0,081 Mol) 2-Phenylbutancarbonsäuremethylester zugeropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 8,62 ml (0,085 Mol) 1,3-Dibrompropan zugesetzt, nach beendeter Zugabe das Kühlbad entfernt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 1,2 l Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 10,1 g (41,7 % der Theorie),

Siedepunkt: 127^0C bei 0,22 mmbar

c. 2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäuremethylester

0,2 g (1,23 mMol) 1-Phenylpiperazin, 0,33 g (1,1 mMol) 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäureethylester und 0,166 g (1,2 mMol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml Acetonitril gelöst. Es wird 8 Stunden bei 60°C und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluß wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Nach Säulen-chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol = 20:1) verbleibt ein gelbes Öl.

Ausbeute: 0,336 g (71,6 % der Theorie),

$C_{24}H_{32}N_2O_2$ (M = 380,53)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$ = 381

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$ = 381

Beispiel 30

2-Ethyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-(4-Chlor-phenyl)-piperazin und 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,76 g (45,8 % der Theorie),

$C_{24}H_{31}ClN_2O_2$ (M = 414,98)

Ber.: Molpeak $(M)^+$ = 414/416

Gef.: Molpeak $(M)^+$ = 414/416

Beispiel 31

5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-4-yl-piperazin und 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,4 g (54,7 % der Theorie),

C₃₀H₃₆N₂O₂ (M = 456,63)

Schmelzpunkt: 84-87°C

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 456

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 456

Beispiel 32

5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester

a. 4-(3-Brom-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester

Zu einer Lösung von 5,1 g (0,021 Mol) 1-(3-Brom-phenyl)-piperazin in 80 ml Tetrahydrofuran werden 6 ml (0,043 Mol) Triethylamin und 5 g (0,023 Mol) Pivalincarbonsäureanhydrid gegeben. Die Reaktionslösung wird 3 Stunden bei 60°C gerührt. Anschließend wird auf Wasser gegossen, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Es verbleibt ein gelbes Öl.

b. 4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester

Eine Suspension von 1,5 g (4,39 mMol) 4-(3-Brom-phenyl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester, 0,93 g (4,89 mMol) 3-Trifluorboronsäure, 0,05 g (0,22 mMol) Palladiumacetat, 1,64 g (4,4 mMol) Tetrabutylammoniumjodid und 1,2 g (10,71 mMol) Kalium-tert.butylat in 15 ml Wasser wird unter Stickstoff 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie.

matographie an Kieselgel (Eluens: Cyclohexan/Essigsäuerethyl-ester = 4:1).

Ausbeute: 0,75 g (42 % der Theorie),

$C_{22}H_{25}F_3N_2O_2$ (M= 406,45)

Schmelzpunkt: 104°C

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$ = 407

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$ = 407

c. 1-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin

Eine Lösung von 0,7 g (1,72 mMol) 4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-carbonsäure-tert.butylester und 3 ml Trifluoressigsäure in 70 ml Dichlormethan wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Solvens abdestilliert, der Rückstand mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,31 g (58,5 % der Theorie),

$C_{17}H_{17}F_3N_2$ (M = 306,34)

Schmelzpunkt: 87°C

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$ = 307

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$ = 307

d. 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2a aus 1-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin, 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäuremethylester und Dimethylformamid.

Ausbeute: 0,13 g (24,7 % der Theorie),

$C_{31}H_{35}F_3N_2O_2$ (M= 524,63)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+$ = 525

Gef.: Molpeak $(M+H)^+$ = 525

Beispiel 33

5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentan-säuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Biphenyl-3-yl-piperazin-dihydrochlorid und 5-Brom-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäure-methylester.

Ausbeute: 0,6 g (81,8 % der Theorie),

C₃₀H₃₆N₂O₂ (M = 456,63)

Ber.: Molpeak (M)⁺ = 456

Gef.: Molpeak (M)⁺ = 456

Folgende Verbindungen können analog der unter Beispiel 32 beschriebenen Vorschrift hergestellt werden:

(1) 5-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäureethylester

(2) 5-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäurepropylester

(3) 5-[4-(4-Chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentancarbonsäureisopropylester

(4) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(5) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(6) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(7) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(8) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(9) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(10) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(11) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(12) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(13) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(14) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(15) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(16) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

- (17) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (18) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (19) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (20) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (21) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (22) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester
- (23) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester
- (24) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester
- (25) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester
- (26) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(27) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(28) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(29) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(30) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(31) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(32) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(33) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(34) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(35) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(36) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(37) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(38) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(39) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(40) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(41) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(42) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(43) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(44) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(45) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(46) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(47) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(48) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(49) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(50) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(51) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(52) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(53) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(54) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(55) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(56) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(57) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(58) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(59) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(60) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(61) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(62) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(63) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(64) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(65) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(66) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(67) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(68) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(69) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-4-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(70) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(71) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(72) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(73) 5-[4-(4'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(74) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(75) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(76) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(77) 5-[4-(3'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(78) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(79) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(80) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(81) 5-[4-(2'-Fluor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(82) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(83) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(84) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(85) 5-[4-(4'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(86) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(87) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(88) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(89) 5-[4-(3'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(90) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(91) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(92) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(93) 5-[4-(2'-Chlor-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(94) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(95) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(96) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(97) 5-[4-(4'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(98) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(99) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(100) 5-[4-(3'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(101) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(102) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(103) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(104) 5-[4-(2'-Trifluormethyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(105) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(106) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(107) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(108) 5-[4-(4'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(109) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(110) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(111) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(112) 5-[4-(3'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(113) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(114) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(115) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(116) 5-[4-(2'-Methyl-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(117) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(118) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(119) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(120) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(121) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(122) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(123) 5-[4-(3'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(124) 5-[4-(4'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(125) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(126) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureethylester

(127) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäurepropylester

(128) 5-[4-(2'-Methoxy-biphenyl-3-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäureisopropylester

(129) 5-[4-(3-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(130) 5-[4-(3-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(131) 5-[4-[3-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(132) 5-{4-[3-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(133) 5-{4-[3-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(134) 5-[4-(4-Thiazol-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(135) 5-[4-(4-Thiophen-3-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(136) 5-{4-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(137) 5-{4-[4-(1H-pyrrol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(138) 5-{4-[4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(139) 5-[4-(4-Pyridin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(140) 5-[4-(6-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(141) 5-[4-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(142) 5-[4-(2-phenyl-pyrimidin-5-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(143) 5-[4-(5-phenyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(144) 5-[4-(5-phenyl-thiophen-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(145) 5-[4-(5-phenyl-oxazol-2-yl)-piperazin-1-yl]-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(146) 5-(4-[2,2']Bipyridinyl-6-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester

(147) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-(4-fluorophenyl)-pentansäuremethylester

(148) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-(4-fluorophenyl)-pentansäuremethylester

Beispiel 34

2,2-Diphenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäure-methylester

a. 3,3-Diphenyl-tetrahydro-pyran-2-on

Zu einer Lösung von 5 g (0,024 Mol) Diphenylessigsäure in 50 ml Tetrahydrofuran werden unter Stickstoff bei -10°C 33 ml (0,053 Mol) einer 1,6-molaren n-Butyllithiumlösung in Hexan langsam zugetropft und 30 Minuten bei 0°C gerührt. Im Anschluß werden 3 ml (0,03 Mol) 1,3-Dibrompropan bei 0°C zugesetzt, 30 Minuten bei 0°C und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsmischung werden 10 ml Wasser zugesetzt und die

Reaktionsmischung eingeengt. Der Rückstand wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Ausbeute: 4,11 g (67,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 110-113°C

$C_{17}H_{16}O_2$ ($M = 252,31$)

Ber.: Molpeak (M^+) = 252

Gef.: Molpeak (M^+) = 252

b. 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäure

Eine Suspension von 2,8 g (0,011 Mol) 3,3-Diphenyl-tetrahydro-pyran-2-on in 30 ml (0,267 Mol) Bromwasserstofflösung wird 3 Stunden auf 160°C erhitzt und die Bromwasserstoffsäurelösung bei dieser Temperatur im Wasserstrahlvakuum abdestilliert.

Ausbeute: 3,5 g (95,5 % der Theorie)

c. 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäuremethylester

Eine Suspension von 3 g (0,009 Mol) 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäure in 30 ml Thionylchlorid wird 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt, woraufhin eine Lösung entsteht. Das überschüssige Thionylchlorid wird im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 90 ml Methanol versetzt und 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Im Anschluß wird bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 2,14 g (68,5 % der Theorie)

d. 2,2-Diphenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäuremethylester

Eine Lösung von 0,3 g (0,002 Mol) 1-Phenylpiperazin, 0,32 g (0,001 Mol) 5-Brom-2,2-diphenyl-pentancarbonsäuremethylester und 1 ml (0,007 Mol) Triethylamin in 10 ml Acetonitril werden 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird anschließend eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit

Wasser extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute: 0,33 g (77 % der Theorie),

$C_{28}H_{32}N_2O_2$ ($M = 428,57$)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+ = 429$

Gef.: Molpeak $(M+H)^+ = 429$

Beispiel 35

2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäure

Eine Suspension von 0,5 g (1,78 mmol) 2-Ethyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-pentancarbonsäuremethylester in 50 ml 6N Salzsäure wird 14 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert, mit Essigsäureethylester extrahiert und eingeengt. Es verbleiben farblose Kristalle.

Ausbeute: 0,19 g (51,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 219-222°C

$C_{23}H_{30}N_2O_2$ ($M = 366,50$)

Ber.: Molpeak $(M)^+ = 366$

Gef.: Molpeak $(M)^+ = 366$

Beispiel 36

5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäure-dihydrochlorid

Eine Suspension von 0,6 g (1,35 mMol) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-methyl-2-phenyl-pentansäuremethylester in 50 ml 6N Salzsäure wird 4 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Danach wird die Reaktionsmischung auf Wasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Es verbleiben beigefarbige Kristalle.

Ausbeute: 0,4 g (58,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225-227°C

$C_{28}H_{32}N_2O_2$ ($M = 428,57$)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+ = 429$

Gef.: Molpeak $(M+H)^+ = 429$

Beispiel 37

2-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-hexancarbon-säuremethylester

a. 6-Brom-2-ethyl-2-phenyl-hexancarbonsäuremethylester

Zu einer Lösung von 14 ml (0,1 Mol) Diisopropylamin in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei $-30^{\circ}C$ 40 ml (0,1 Mol) n-Butyllithium als 2,5-molare Lösung in Hexan zugetropft und zehn Minuten bei $-10^{\circ}C$ gerührt. Bei $-76^{\circ}C$ werden 16,4 g (0,1 Mol) 2-Phenylbutancarbonsäuremethylester zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 12,12 ml (0,101 Mol) 1,3-Dibrombutan zugesetzt, nach beendeter Zugabe das Kühlbad entfernt und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 1,2 l Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden

mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute: 15,8 g (52,8 % der Theorie),

Siedepunkt: 100-117°C bei 0,17 mmbar

$C_{14}H_{19}BrO_2$ ($M = 299,21$)

Ber.: Molpeak $(M+Na)^+ = 321/23$

Gef.: Molpeak $(M+Na)^+ = 321/23$

b. 2-Methyl-2-phenyl-5-(4-phenyl-piperazin-1-yl)-hexancarbon-säuremethylester

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 1-Phenyl-piperazin und 6-Brom-2-methyl-2-phenyl-hexancarbonsäuremethylester.

Ausbeute: 0,17 g (36,2 % der Theorie),

$C_{24}H_{32}N_2O_2$ ($M = 380,53$)

Ber.: Molpeak $(M+H)^+ = 381$

Gef.: Molpeak $(M+H)^+ = 381$

Beispiel 38

Tabletten mit 5 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	5,0 mg
Lactose-monohydrat	70,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	40,0 mg
Carboxymethylcellulose-Natrium, unlöslich quervernetzt	3,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird für 15 Minuten zusammen mit Lactose-monohydrat, mikrokristalliner Cellulose und Carboxymethylcellulose-Natrium in einem geeigneten Diffusionsmischer gemischt. Magnesiumstearat wird zugesetzt und für weitere 3 Minuten mit den übrigen Stoffen vermischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu runden, flachen Tabletten mit Facette verpreßt.

Durchmesser der Tablette: 7 mm

Gewicht einer Tablette: 120 mg

Beispiel 39

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff pro Kapsel

Zusammensetzung:

Wirkstoff	50,0 mg
Lactose-monohydrat	130,0 mg
Maisstärke	65,0 mg
Siliciumdioxid hochdispers	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg

Herstellung:

Eine Stärkepaste wird hergestellt, indem ein Teil der Maisstärke mit einer geeigneten Menge heißen Wassers angequollen wird. Die Paste lässt man danach auf Zimmertemperatur abkühlen.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer mit Lactose-monohydrat und Maisstärke für 15 Minuten vorgemischt. Die Stärkepaste wird zugefügt und die Mischung wird ausreichend mit Wasser versetzt, um eine homogene feuchte Masse zu erhalten. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horsten bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe mit den Maschenweiten 1,2 und 0,8 mm gegeben. Hochdisperses Silicium wird in einem geeigneten Mischer in 3 Minuten mit dem Granulat

vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird mit Hilfe einer Kapselfüllmaschine in leere Kapselhüllen aus Hartgelatine der Größe 1 gefüllt.

Beispiel 40

Tabletten mit 200 mg Wirkstoff pro Tablette

Zusammensetzung:

Wirkstoff	200,0 mg
Lactose-mMonohydrat	167,0 mg
Microkristalline Cellulose	80,0 mg
Hydroxypropyl-methylcellulose, Typ 2910	10,0 mg
Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon, unlöslich quervernetzt	20,0 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg

Herstellung:

HPMC wird in heißem Wasser dispergiert. Die Mischung ergibt nach dem Abkühlen eine klare Lösung.

Der Wirkstoff wird in einem geeigneten Mischer für 5 Minuten mit Lactose Monohydrat und mikrokristalliner Cellulose vorgemischt. Die HPMC- Lösung wird hinzugefügt und das Mischen fortgesetzt bis eine homogene feuchte Masse erhalten wird. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit der Maschenweite 1,6 mm gegeben. Das gesiebte Granulat wird auf Horden bei etwa 55°C für 12 Stunden getrocknet.

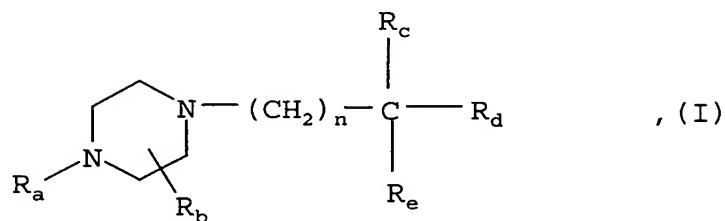
Das getrocknete Granulat wird danach durch Siebe der Maschenweite 1,2 und 0,8 mm gegeben. Poly-1-vinyl-2-pyrrolidon wird in einem geeigneten Mischer für 3 Minuten mit dem Granulat vermischt. Danach wird Magnesiumstearat zugesetzt und für weitere 3 Minuten gemischt.

Die fertige Mischung wird auf einer Tablettenpresse zu oblong-förmigen Tabletten verpreßt (16,2 x 7,9 mm).

Gewicht einer Tablette: 480 mg

Patentansprüche

1. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel



in der

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R_a eine durch die Reste R₁ und R₂ substituierte Phenylgruppe,
wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-gruppe und

R₂ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe oder

R_1 und R_2 zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Heteroarylgruppe,

eine monocyclische Heteroaryl- oder Phenylgruppe, die jeweils durch eine Phenyl- oder monocyclische Heteroarylgruppe substituiert sind, wobei die vorstehend erwähnten Phenylteile jeweils durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom und die vorstehend erwähnten Phenylteile und Heteroarylgruppen jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N,N -Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituierte sein können,

R_b ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

R_c ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-10} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylgruppe, in denen jeweils die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können,

eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N,N -Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in

einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, durch eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylaminogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe,

R_d eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N,N-Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine 3- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe zusätzlich durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-iminogruppe ersetzt sein kann, durch eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylaminogruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder Heteroarylgruppe, und

R_e eine Carboxygruppe, eine C₁₋₆-Alkoxycarbonyl- oder C₃₋₇-Cycloalkoxycarbonylgruppe, wobei das mit dem Sauerstoffatom verknüpfte Kohlenstoffatom der Alkoxycarbonylgruppe ein primäres oder sekundäres Kohlenstoffatom ist und wobei der Alkyl- oder Cycloalkylteil beider Gruppen jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe

substituiert sein kann, eine Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkoxycarbonylgruppe bedeuten,

wobei die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen 6-gliedrige Heteroarylgruppen, enthaltend ein, zwei oder drei Stickstoffatome, und 5-gliedrige Heteroarylgruppen darstellen, enthaltend eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome,

deren Isomere und deren Salze.

2. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_e wie im Anspruch 1 erwähnt definiert ist,

n die Zahl 3, 4 oder 5,

R_a eine Phenylgruppe, die durch die Reste R₁ und R₂ substituiert ist, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Benzyloxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxycarbonyl-, Nitro-, Amino-, Acetamino- oder Methansulfonylaminogruppe und

R₂ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe oder

R_1 und R_2 zusammen eine Methylendioxygruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom,

R_c eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenylgruppe und

R_d eine gegebenenfalls durch ein Fluor- oder Chloratom, eine Methyl- oder Methoxygruppe substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

3. Substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R_e wie im Anspruch 1 oder 2 erwähnt definiert ist,

n die Zahl 3 oder 4,

R_a eine Phenylgruppe, die durch die Reste R_1 und R_2 substituiert ist, wobei

R_1 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy- oder Benzyloxygruppe und

R_2 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methylgruppe darstellen,

eine Biphenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Pyridyl-, Pyrimidyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder Thienylgruppe oder

eine durch eine Thienyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, Pyridyl- oder Benzimidazolylgruppe substituierte Phenylgruppe,

R_b ein Wasserstoffatom,

R_c eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_d eine gegebenenfalls durch ein Fluoratom substituierte Phenylgruppe bedeuten,

deren Isomere und deren Salze.

4. Folgende substituierte Piperazinderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 2-Ethyl-2-phenyl-5-[4-(4-chlor-phenyl)-piperazin-1-yl]-pentancarbonsäuremethylester,

(b) 5-(4-Biphenyl-4-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester und

(c) 5-(4-Biphenyl-3-yl-piperazin-1-yl)-2-ethyl-2-phenyl-pentansäuremethylester,

deren Isomere und deren Salze.

5. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

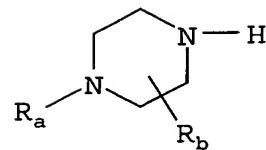
6. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer senkenden Wirkung auf die Plasmaspiegel der atherogenen Lipoproteine.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 oder ein Salz gemäß Anspruch 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

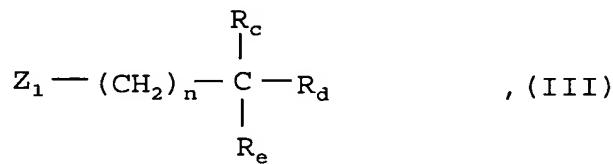
a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (II)

in der

R_a und R_b wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



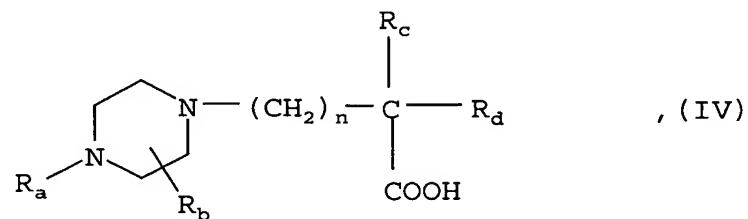
, (III)

in der

n und R_c bis R_e wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und

Z₁ eine nukleofuge Austrittsgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_e mit Ausnahme der Carboxygruppe die für R_e in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnten Bedeutungen aufweist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (IV)

in der

n und R_a bis R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivate mit einem Alkohol der allgemeinen Formel

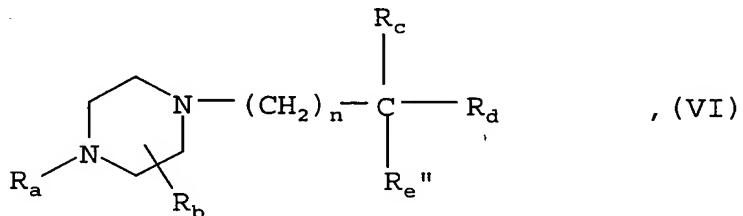


in der

R_e' eine C₁₋₆-Alkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkoxygruppe, in denen der Alkyl- oder Cycloalkylteil jeweils ab Position 2 bezogen auf das Sauerstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkyl-amino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, eine Phenyl-C₁₋₃-alkoxy- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkoxygruppe, wobei der Heteroarylteil wie vorstehend erwähnt definiert ist, bedeutet, umgesetzt oder

ein tert. Butylester durch Umsetzung mit 2,2-Dimethyl-ethen in Gegenwart einer Säure hergestellt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_e eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

n und R_a bis R_d wie in den Ansprüchen 1 bis 4 erwähnt definiert sind und

R_e " eine in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellt, in eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_e eine Carboxygruppe darstellt, übergeführt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird und/oder

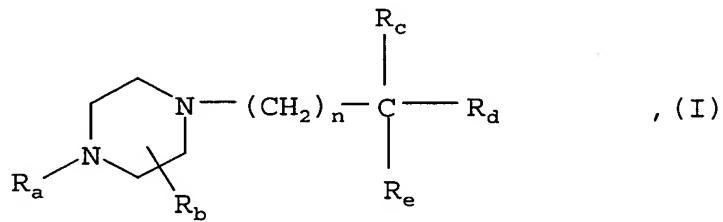
ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Piperazinederivate der allgemeinen Formel



in der

R_a bis R_e und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Inhibitoren des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) darstellen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung sowie deren Herstellung.